

P R E F A Z I O N E

La biochimica non può più essere considerata una materia specialistica, ma piuttosto parte del nucleo centrale delle conoscenze dei chimici e dei biologi attuali. Inoltre, la familiarità con i principi biochimici è diventata una componente sempre più preziosa nella formazione medica. Nell'aggiornare questo testo, ci siamo chiesti: *“Possiamo fornire agli studenti delle solide basi di biochimica, unite alla capacità di problem-solving per mettere in pratica ciò che hanno appreso?”*. Abbiamo concluso che è più importante che mai andare incontro alle esigenze di un programma di studi di biochimica, connettere questa materia alle sue basi chimiche e analizzare i modi in cui la biochimica può dare conto della salute e delle malattie umane. Volevamo anche fornire agli studenti l'opportunità di sviluppare le capacità pratiche di cui avranno bisogno per affrontare le sfide scientifiche e cliniche del futuro. Questa versione aggiornata di *Fondamenti di biochimica* continua a focalizzarsi sui principi di base sfruttando anche le nuove tecniche per favorire la comprensione degli studenti. Poiché siamo convinti che gli studenti apprendano ponendosi continuamente delle domande, questa edizione presenta delle serie ampliate di problemi al termine di ogni capitolo, domande all'interno del testo e risorse online per un'ulteriore valutazione. Come nelle precedenti edizioni, ci siamo impegnati per fornire agli studenti un libro di testo che fosse completo, scritto in modo chiaro, e pertinente.

• Novità della quarta edizione italiana

La quarta edizione di *Fondamenti di biochimica*, condotta sulla quinta edizione americana, presenta cambiamenti significativi e aggiornamenti dei contenuti. Nell'individuare gli straordinari progressi della biochimica, abbiamo aggiunto nuove informazioni sulle malattie da prioni, i grassi trans, i trasportatori di membrana, le vie di trasduzione del segnale, i complessi respiratori mitocondriali, la fotosintesi, la fissazione dell'azoto, la sintesi dei nucleotidi, la struttura della cromatina, e sui macchinari della replicazione del DNA, della trascrizione e della sintesi proteica. Sono stati introdotti nuovi approcci sperimentali per studiare sistemi complessi, incluse le tecniche di sequenziamento del DNA di ultima generazione, la microscopia crioelettronica, l'editing del DNA con il sistema CRISPR-Cas9 e il ruolo dell'RNA non codificante nella regolazione genica. Sono state ampliate le note su diverse malattie umane ed agenti farmacologici, in base alle recenti scoperte scientifiche.

Didattica


Come nelle precedenti edizioni di *Fondamenti di biochimica*, abbiamo dato un'importanza significativa all'aspetto didattico, concentrandoci sul perfezionamento e l'armonizzazione del testo e sull'aggiunta di nuovi elementi per favorire l'apprendimento degli studenti. In questa direzione abbiamo introdotto i seguenti elementi.

- **Concetti di base** Brevi affermazioni poste ai margini per riassumere alcuni dei concetti generali che sono alla base della biochimica moderna, come l'evoluzione, la relazione struttura/funzione delle macromolecole, la trasformazione materia/energia, e l'omeostasi. Questi richiami aiutano gli studenti a sviluppare una conoscenza più ricca quando integrano nuove informazioni nel contesto di ciò che hanno già incontrato in altri corsi di studio.

CONCETTI DI BASE

Lo stato stazionario

Sebbene molte reazioni siano vicine all'equilibrio, un'intera via metabolica – e il metabolismo cellulare nel suo complesso – non raggiunge mai l'equilibrio. Questo perché i materiali e l'energia entrano ed escono continuamente dal sistema, che si trova in uno stato stazionario. Le vie metaboliche procedono, come se cercassero di raggiungere l'equilibrio (principio di Le Châtelier), ma non riescono mai a raggiungerlo, perché continuano ad arrivare nuovi reagenti, mentre i prodotti non si accumulano.

-  **Focus sull'evoluzione** Un'icona che rappresenta un albero evolutivo indica i passaggi nel testo che chiariscono alcuni esempi evolutivi a livello biochimico.
- **Serie di problemi riorganizzati e ampliati** I problemi di fine capitolo sono ora di due tipi in modo che gli studenti e i docenti possano valutare meglio il maggiore o minore impegno. I **Problemi** consentono agli studenti di verificare la loro comprensione dei concetti e di applicarli in modo diretto alla soluzione del problema. Le **Domande difficili** richiedono competenze più avanzate e la capacità di collegare tra loro argomenti diversi. La quarta edizione contiene quasi 1000 problemi, il 26% in più della precedente edizione. La maggior parte dei problemi è disposta in coppie che si rifanno agli stessi argomenti o ad argomenti tra loro molto simili. Le soluzioni complete ai problemi dispari sono disponibili online (online.universita.zanichelli.it/voet4e).

Impostazione grafica

La possibilità degli studenti di capire e interpretare al meglio i grafici biochimici, le illustrazioni e i processi svolge un ruolo molto importante nella loro comprensione sia dell'insieme sia dei dettagli della biochimica. Abbiamo quindi inserito nuove figure mantenendo le caratteristiche peculiari per aiutare gli studenti a utilizzare le immagini di concerto con il testo.

- **Quesiti nelle figure.** Per sottolineare ulteriormente l'importanza di interpretare varie immagini e diversi dati, abbiamo incluso delle domande alla fine delle didascalie delle figure per incoraggiare gli studenti ad affrontare con impegno il materiale e verificare la loro comprensione del processo appena illustrato.

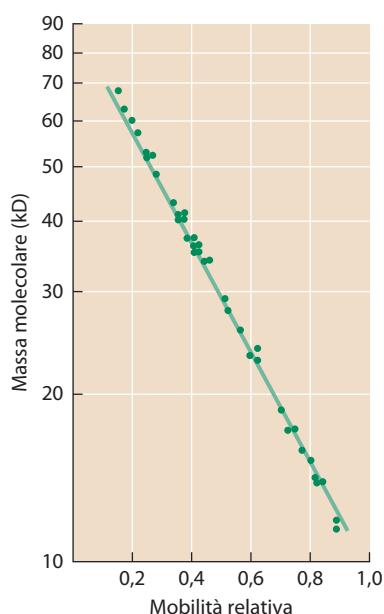


Figura 5.10 Relazione logaritmica tra la massa molecolare di una proteina e la sua mobilità elettroforetica in SDS-PAGE. Sono poste in grafico le masse di 37 molecole proteiche variabili tra 11 e 70 kD. [Weber, K., e Osborn, M. (1969). *J. Biol. Chem.* **244**, 4406.]

Qual è la massa approssimata di una proteina con mobilità relativa di 0,5?

- **Immagini molecolari.** Numerose figure sono state sostituite con immagini molecolari aggiornate. Le nuove figure sono molto più dettagliate, più chiare e più facili da interpretare; in molti casi sono il risultato dei più recenti affinamenti della tecnologia di visualizzazione delle molecole che hanno portato a modelli macromolecolari aventi una risoluzione maggiore o che hanno rivelato nuove caratteristiche dei meccanismi.

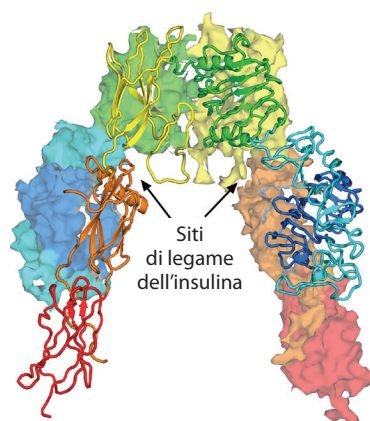


Figura 13.4 Struttura ai raggi X dell'ectodominio del recettore dell'insulina. È rappresentato uno dei suoi protomeri $\alpha\beta$ in modello a nastro con i suoi sei domini colorati secondo l'ordine dei colori dell'arcobaleno, con il dominio N-terminale in blu e il C-terminale in rosso. L'altro protomero è rappresentato con un'immagine della sua superficie colorata nello stesso modo. La subunità β è composta da gran parte del dominio arancione e da tutto il dominio rosso. La proteina è rappresentata con la membrana plasmatica sotto e il suo doppio asse verticale. Nel recettore integro, una singola elica transmembrana connette ciascuna unità β al suo dominio PTK citoplasmatico C-terminale. [Basato sulla struttura ai raggi X di Michael Weiss, Case Western Reserve University, e Michael Lawrence, Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Victoria, Australia, PDBid 3LOH].

Punti di forza didattici tradizionali

Gli elementi didattici di successo presenti nelle edizioni precedenti di *Fondamenti di biochimica* sono stati ovviamente mantenuti. Tra questi vi sono:

- **I concetti chiave** all'inizio di ogni paragrafo per favorire l'identificazione dei concetti più importanti, fornendo così la traccia necessaria a una migliore individuazione degli argomenti.
- **I punti di verifica**, una cospicua dotazione di domande che compaiono alla fine di ciascun paragrafo, utili agli studenti per verificare la loro padronanza dei concetti più importanti del paragrafo che hanno appena studiato. Le risposte non sono state fornite per incoraggiare gli studenti a risfogliare il testo del capitolo, per consolidare l'apprendimento, un procedimento che rinforza la familiarità dello studente con la materia.
- **Frase chiave** scritte in corsivo per facilitare e rendere più veloce la loro identificazione visiva.
- **Figure** che riassumono la visione d'insieme di molti processi metabolici.
- **Figure** poste all'interno del testo che illustrano in modo dettagliato i meccanismi enzimatici.
- **Schemi di processo.** Queste illustrazioni graficamente differenziate e subito individuabili mettono in risalto i processi biochimici importanti e integrano il testo descrittivo all'interno della figura, sfruttando un metodo di apprendimento più lega-

Figura 28.37 Un meccanismo di interferenza dell'RNA. Per i dettagli, vedi il testo. L'ATP è necessario per il taglio dell'RNA catalizzato da Dicer e per lo srotolamento dell'RNA a doppio filamento da parte dell'elicasi associata a RISC. A seconda delle specie, l'mRNA può non essere completamente degradato.

Spiegate perché l'RNAi è un meccanismo per "silenziare" i geni.

to alle immagini. Seguendo il processo che viene illustrato passo per passo, è molto più facile che gli studenti acquistino padronanza dei principi chiave invece di memorizzare semplicemente i dettagli senza seguire un criterio.

- **Codici di identificazione PDB**, inseriti nelle didascalie delle figure, sono forniti per ogni struttura molecolare in modo che gli studenti possano scaricare dalla rete ed esplorare le strutture per conto loro.
- **Rassegna dei principi chimici** che stanno alla base dei fenomeni biochimici, tra cui la termodinamica e gli equilibri, le cinetiche chimiche e le reazioni di ossidoriduzione.
- **Esempi di calcolo** che presentano le modalità con cui gli studenti possono applicare le equazioni ai dati reali.

↓ ESEMPIO DI CALCOLO 10.1

Mostrate che $\Delta G < 0$ quando gli ioni Ca^{2+} si spostano dal reticolo endoplasmatico (dove $[\text{Ca}^{2+}] = 1 \text{ mM}$) al citosol (in cui $[\text{Ca}^{2+}] = 0,1 \mu\text{M}$). Ipotizzate che $\Delta\Psi$ sia 0.

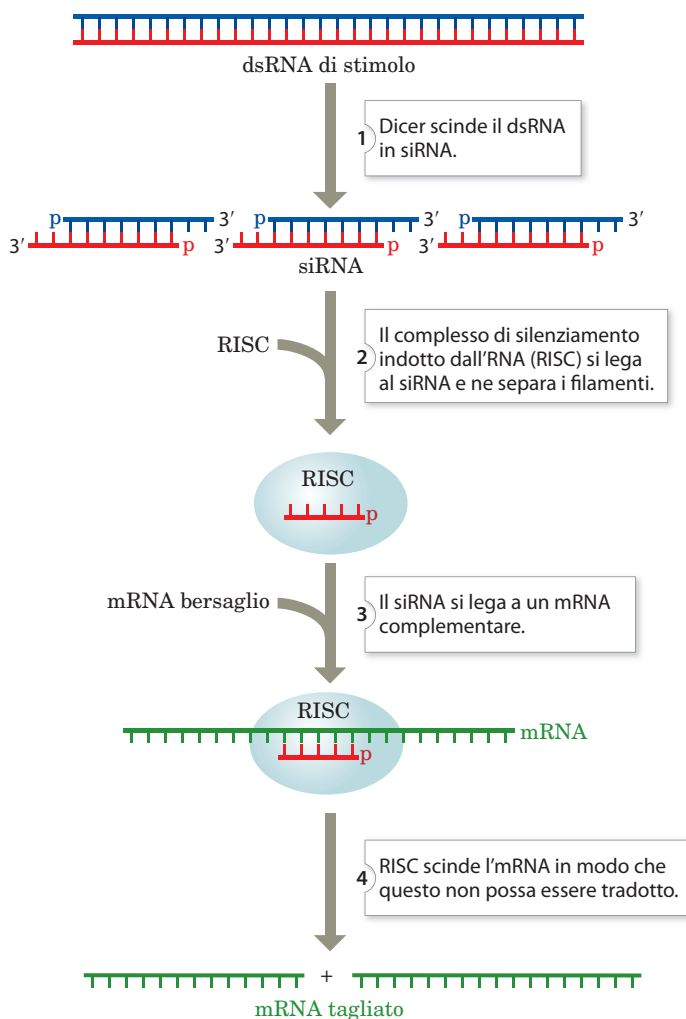
Il citosol rappresenta l'*interno*, mentre il reticolo endoplasmatico è l'*esterno*.

$$\begin{aligned}\Delta G &= RT \ln \frac{[\text{Ca}^{2+}]_{\text{interno}}}{[\text{Ca}^{2+}]_{\text{esterno}}} \\ &= RT \ln \frac{10^{-7}}{10^{-3}} \\ &= RT (-9,2)\end{aligned}$$

Quindi, ΔG è negativo.

- **Schede per evidenziare gli argomenti principali**, che introducono gli studenti in ambiti che vanno al di là della biochimica di base, per esempio trattazioni sull'acidificazione degli oceani (Scheda 2.1), sulla produzione di molecole complesse attraverso la sintesi di

SCHEMA DI PROCESSO



polichetidi (Scheda 20.3) e sul microbioma intestinale (Scheda 22.1).

- **La biochimica nella salute e nella malattia**, schede che mettono in evidenza l'importanza della biochimica nella pratica clinica, focalizzandosi sui meccanismi molecolari delle malattie e sui loro trattamenti farmacologici.
- **Le prospettive della biochimica** forniscono materiali di approfondimento che altrimenti avrebbero interrotto il filo del discorso seguito dal testo. Questi materiali si trovano invece in schede separate dal testo, in modo che gli studenti possano conoscere alcuni metodi sperimentali e applicazioni pratiche tipici della biochimica.
- **Le scoperte della biochimica** offrono dei profili sulle esperienze di scienziati che hanno avuto un ruolo pionieristico in diversi campi, dando agli studenti un'idea delle personalità e delle sfide scientifiche che hanno edificato la biochimica moderna.

- Il **simbolo caduceo** evidenzia le discussioni presenti nel testo su argomenti pertinenti all'ambito medico, sanitario o farmacologico. Fra gli argomenti

trattati vi sono le patologie più comuni quali il diabete e le malattie neurodegenerative, così come anche argomenti di patologia meno noti che rivelano aspetti caratteristici e molto interessanti della biochimica.

- **Riassunti dei capitoli ampliati** raggruppati secondo i titoli dei paragrafi principali, finalizzati ancora una volta a guidare gli studenti nella focalizzazione dei punti più importanti presenti all'interno di ciascun paragrafo.
- **Termini chiave** evidenziati in grassetto.

Allo scopo di facilitare il processo di apprendimento degli studenti sono presentati anche, dopo il blocco di **Problemi e Domande difficili**:

- **Esercizi di bioinformatica**, dieci nuovi progetti aggiornati, redatti da Paul Craig del Rochester Institute of Technology. Questi progetti introducono al contenuto e all'uso di database relativi agli acidi nucleici, alle sequenze proteiche, alla struttura delle proteine, all'inibizione enzimatica e a diversi altri argomenti. Gli esercizi si riferiscono a dati reali, pongono domande specifiche e inducono gli studenti a ricavare informazioni dalle banche dati online e ad accedere agli strumenti informatici per analizzare queste informazioni.
- **Casi di studio** (ideati da Kathleen Cornely, Providence College) per favorire la comprensione di concetti biochimici utilizzando un tipo di apprendimento basato su problematiche concrete. Ogni caso riporta infatti dati presenti in letteratura e pone domande per rispondere alle quali occorre da parte degli studenti l'applicazione dei principi appresi a situazioni completamente nuove, facendo anche ricorso ad argomenti trattati in capitoli differenti del volume.

Infine, viene introdotto un **Approfondimento**, una tipologia di domande che amplia argomenti presentati e trattati nel testo oppure che invita gli studenti a informarsi e a scoprire temi non trattati, arricchendo così il proprio bagaglio culturale.

- **Bibliografie**, alla fine di ogni capitolo, i cui riferimenti sono stati selezionati per la loro pertinenza e facilità di consultazione.
- **Glossario** disponibile on line contenente oltre 1200 termini e relative definizioni (online.universita.zanichelli.it/voet4e).

• L'organizzazione

Come nella precedente edizione, il testo comincia con due capitoli introduttivi che trattano l'origine della vita, l'evoluzione, la termodinamica, le proprietà dell'acqua e la chimica degli acidi e delle basi. Nel Capitolo 3 vengono discussi i nucleotidi e gli acidi nucleici. Tale collocazione anticipata è dovuta al fatto che la com-

prensione delle strutture e delle funzioni di queste molecole facilita lo studio seguente dell'evoluzione delle proteine e del metabolismo.

Sono quattro (dal 4 al 7) i capitoli che analizzano la chimica degli amminoacidi, i metodi per analizzare e sequenziare le proteine, la struttura delle proteine dalla secondaria fino alla quaternaria, il ripiegamento delle proteine, e le correlazioni tra struttura e funzione nell'emoglobina, nelle proteine muscolari e negli anticorpi. Il Capitolo 8 (*I carboidrati*), il Capitolo 9 (*I lipidi e le membrane biologiche*) e il Capitolo 10 (*Il trasporto di membrana*) completano la trattazione delle molecole fondamentali della vita.

I tre capitoli seguenti prendono in esame le proteine in azione, prima introducendo gli studenti ai meccanismi enzimatici (Capitolo 11), per poi portarli alle discussioni sulle cinetiche enzimatiche, sugli effetti degli inibitori e sulla regolazione enzimatica (Capitolo 12). Questi temi vengono poi ripresi nel Capitolo 13 che descrive le componenti delle vie di trasduzione del segnale.

Il metabolismo costituisce l'argomento principale dei dieci capitoli successivi, iniziando con uno di introduzione (Capitolo 14) che offre un quadro d'insieme delle vie metaboliche, della termodinamica dei composti "ad alta energia" e della chimica redox. Le vie metaboliche fondamentali sono presentate in dettaglio (per esempio, la glicolisi, il metabolismo del glicogeno e il ciclo dell'acido citrico nei Capitoli 15, 16 e 17), in modo che gli studenti possano apprezzare il modo in cui i singoli enzimi catalizzano le reazioni e lavorano di concerto per portare a termine funzioni biochimiche complesse. I successivi Capitoli 18 (*Il trasporto di elettroni e la fosforilazione ossidativa*) e 19 (*La fotosintesi*) completano una sequenza che pone l'accento sulle vie di produzione dell'energia. Non tutte le vie sono trattate in maniera approfondita, in particolare quelle connesse con i lipidi (Capitolo 20), gli amminoacidi (Capitolo 21) e i nucleotidi (Capitolo 23). Sono invece messe in evidenza le reazioni enzimatiche considerate chiave per i loro processi chimici o per la loro rilevanza nei meccanismi di regolazione. Questa parte del libro include altresì un capitolo sull'integrazione del metabolismo (Capitolo 22), con l'intento di chiarire la specializzazione degli organi e la regolazione metabolica che i mammiferi hanno raggiunto.

I sei capitoli seguenti descrivono la biochimica degli acidi nucleici, partendo dal loro metabolismo (Capitolo 23), dalla struttura del DNA e dalle sue interazioni con le proteine (Capitolo 24). I Capitoli 25, 26 e 27 riguardano i processi della replicazione, della trascrizione e della traduzione, e contengono una quantità considerevole di nuove informazioni sulla struttura, sui meccanismi e sulle funzioni delle molecole di RNA e delle proteine responsabili di tali processi. Il Capitolo 28 tratta una serie di meccanismi coinvolti

nella regolazione dell'espressione genica, introducendo il codice istonico e il ruolo dei fattori di trascrizione, nonché la loro rilevanza nei tumori e nello sviluppo. Questo capitolo illustra anche l'origine della diversità anticorpale per chiarire ulteriormente la relazione tra geni e proteine.

• Risorse multimediali

Sul sito web online.universita.zanichelli.it/voet4e sono disponibili numerose risorse multimediali per lo studente.

Alcune risorse sono strettamente collegate alle figure o agli esercizi contenuti nel libro e sono in lingua inglese.

- **Casi di studio:** descrivono dati presenti in letteratura e richiedono agli studenti di analizzarli applicando quanto studiato.
- **Esercizi di bioinformatica:** invitano gli studenti a usare la grande varietà di informazioni e di software pre-

senti in rete, evidenziando la connessione tra i concetti teorici e la biochimica applicata.

Le seguenti risorse sono invece state create appositamente per l'edizione italiana del testo. Alcune di queste sono protette e per accedervi è necessario registrarsi su my.zanichelli.it inserendo la chiave di attivazione stampata sul bollino SIAE nella prima pagina del libro.

- **Test interattivi:** in modalità *allenamento*, senza limiti di tempo e con la possibilità di rispondere nuovamente, e in modalità *test*, con limite di tempo, valutazione e pagella.
- **Tecniche biochimiche:** brevi animazioni che illustrano le più importanti tecniche analitiche utilizzate in biochimica.
- **Videolezioni:** filmati che spiegano come risolvere esercizi chiave, con brevi cenni ai relativi spunti teorici.
- **Animazioni 3D:** illustrano alcuni importanti processi biochimici.